Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. D. Waller

— Retrospektive Studie zu Komplikationen der Antikoagulantientherapie nach aortokoronarer Bypassoperation —

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BEATE CSATLOS
aus Budapest

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0013

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. D. Waller

— Retrospektive Studie zu Komplikationen der Antikoagulantientherapie nach aortokoronarer Bypassoperation —

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BEATE CSATLOS
aus Budapest

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. K. Kochsiek
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Haasis

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG
HISTORISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE BYPASS-CHIRURGIE
- Indirekte Methoden zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung
- Operation durch Arterienimplantationen
- Operation mittels Endarteriektomie
- Operation durch venösen Bypass

HISTORISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ENTWICKLUNG DER ANTIKOAGULANTIEN
- Intravenöse Antikoagulantien
- Orale Antikoagulantien

CHEMIE UND WIRKUNGSWEISE DER ANTIKOAGULANTIEN
INDIKATION ZUR ANTIKOAGULANTIENTHERAPIE
KONTROLLMETHODE DER ANTIKOAGULANTIENTHERAPIE
MATERIAL UND METHODIK
EIGENE ERGEBNISSE
- Altersverteilung
- Geschlechtsverteilung
- Art der durchgefürten Bypassoperation
- Postoperative Letalität
- Art der blutgerinnungshemmenden Medikamente nach der Bypassoperation
- Dauer der blutgerinnungshemmenden Medikation nach aortokoronarer Bypassoperation
- Zeitlicher Abstand der Quick-Wert-Kontrollen
- Durchschnittliche Quick-Werte
- Art der aufgetretenen postoperativen Komplikationen
- Auftreten von erneuten Herzbeschwerden nach der Operation

ZUSAMMENFASSUNG
DISKUSSION
LITERATURVERZEICHNIS
DANKSAGUNG

EINLEITUNG

Klinische Beobachtungen ergeben, daß Erkrankungen des Herz-und Gefäßsystems immer mehr zunehmen und an erster Stelle der Todesursachen in der sogenannten zivilisierten Welt stehen.
SCHETTLER betonte 1961 , daß die Arteriosklerose eines der " Schreckgespenster unseres Kulturlebens " und als einer der wesentlichsten Alterungsprozesse der Gefäße noch am schwierigsten zu beeinflussen sei. (in KRASEMANN, 1975)
Seit jener Zeit wurde die Prophylaxe und die Therapie dieser Krankheit wesentlich verbessert und die Entwicklung der Gefäßchirurgie eröffnete neue Wege.
Eine der Möglichkeiten der Gefäßchirurgie bei koronarer Herzerkrankung ist die aortokoronare Bypassoperation.
Da die Zahl der aortokoronarer Bypassoperationen von Jahr zu Jahr eine steigende Tendenz zeigt, stellen wir die für uns wichtig erscheinende Frage nach den Komplikationen der Antikoagulantientherapie im Gefolge dieser aortokoronaren Bypassoperation.
Gegenstand dieser Arbeit soll es sein, diesbezüglich relevante Daten der Patienten, die zwischen Januar 1975 und Oktober 1978 operiert wurden, zu eruieren.
Dies geschieht in Form einer retrospektiven Studie über selbst erstellte Fragebögen, die nach festgelegten Kriterien systematisch ausgewertet wurden.
Bei unseren Untersuchungen erfassten wir 8o Patienten aus dem Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen.

HISTORISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE BYPASS-CHIRURGIE

Die nachfolgenden geschichtlichen Erläuterungen stützen sich auf die Ausführungen von W.E. MEIER und A. SENNING (1979).
Die Arteriosklerose der Kranzgefäße, wie bereits dargelegt, ist heute die häufigste Krankheit der modernen Zivilisation.
Die Minderdurchblutung des Myokards, die meist durch Koronarsklerose verursacht wird, führt zu einer Gewebshypoxie, welche die Angina pectoris-Symptomatik bedingt, da der Herzmuskel besonders unter Belastungen nicht mehr genügend Sauerstoff aus dem zugeführten Blut aufnehmen kann.
Die medikamentöse Behandlung ist, soweit bis heute beurteilbar, nur rein symptomatisch.
Deshalb war der Versuch naheliegend, die Myokarddurchblutung durch chirurgische Methoden zu verbessern. Seit 1916 wurde durch eine große Anzahl von Methoden versucht, die Diskrepanz zwischen Sauerstoffkonsumption und Sauerstoffzufuhr zum Myokard zu vermindern.

1) Indirekte Methoden zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung

1920 machte JONNESCO die erste Sympathektomie, wodurch er eine koronare Gefäßerweiterung erreichen wollte. Objektiv wurde keine verbesserte Koronardurchblutung demonstriert.
Die Beobachtungen von GROSS (1921), HUDSON u. Mitarbeitern (1932) von Vorhandensein von Anastomosen zwischen dem Koronarsystem und den extrakardialen Arterien bei Koronarstenosen und von interkoronaren Anastomosen führte zu verschiedenen Versuchen mit indirekter Myokardrevaskularisation.
Experimentell haben MORITZ u. Mitarb. (1932)

gezeigt, daß nach Schaffung perikardialer Adhäsionen sich die extrakardialen Anastomosen zu den Koronararterien vermehrten. BECK (1935) führte darum eine Perikardiomyopexie durch, jedoch nicht nur um die Blutzufuhr durch extrakardiale Anastomosen zu begünstigen, sondern auch um die Bildung von interkoronarem Kollateralen zu fördern. Er wollte damit unterdurchblutete Myokardgebiete mit mehr Blut versorgen und eine elektrische Instabilität durch ungleichmäßige Sauerstoffverteilung vermeiden.
Die durch Abrasio des Epikards und der Innenseite des Perikards entstandenen Verwachsungen, die reichlich Kapillaren enthielten versprachen eine erhöhte Blutzufuhr und bessere Blutverteilung.
THOMPSON und PLACHTA (1934), BECK (1935) und THOMPSON (1939) gebrauchten Sand und Talkum , um solche Verwachsungen und Gefäßanastomosen zu erreichen, aber man provozierte oft leider schwere Fibrosierungen zwischen Myokard und Perikard, die zu einer komstriktiven Perikarditis führten.
Durch Annähen von gestielten Gewebslappen an das hypoxische Myokard (O'SHAUGHNESSY u. Mitarb., 1939) strebte man ebenfalls an, eine bessere Arterialisation zu erreichen. LEZIUS (1938) nähte den Lingulalappen auf das Herz und BLOOMER u. Mitarb., (1954) stimulierten die Bronchialarterienvermehrung zum Lingulalappen, indem sie gleichzeitig die Arteria pulmonalis unterbanden, um so die Kollateralzirkulation zum Myokard zu verbessern.
2) <u>Operationen durch Arterienimplantationen</u>
VINEBERG implantierte die Arteria mammaria interna experimentell in einem hypoxischen Myokardgebiet (1946), wo noch funktionierende Muskulatur vorhanden war. Durch Injektion von Schlesingers Lösung in die Arteria mammaria interna zeigten VINEBERG und MUNRO (1955), daß sich wirklich kapilläre

Verbindungen zwischen Arteria mammaria interna und Koronararterien entwickelten.
1955 berichteten VINEBERG und BULLER über die ersten klinischen Erfahrungen mit der Implantation einer Arteria mammaria interna ins Myokard, aber erst nach Untersuchungen von SONES und SHIREY (1962) mit der selektiven Komtrastinjektion in die implantierte Mammaria interna bei 2 Patienten, die deutliche Verbindungen zwischen der implantierten Mammaria interna und den peripheren Koronararterien zeigten, wurde VINEBERG'S Methode akzeptiert.
VINEBERG'S Methode wurde von SEWELL und KOTH (1958) modifiziert, indem das die Arterie und Vene umgebende Gewebe belassen und zusammen mit der Arterie in einen weiteren Tunnel implantiert wurde.
Andere Autoren haben Implantationen verschiedener anderer Arterien versucht, (BLOOMER und Mitarb., 1964, BAILEY u. Mitarb., 1966, SPENCER u. Mitarb., 1968) die Resultate waren aber schlechter.
3) Operation mittels Endarteriektomie
Als logische Behandlung der Myokardhypoxie wurde die direkte chirurgische Behebung der Stenose in der Kranzarterie angesehen. Klinisch wurde zuerst von BAILEY u. Mitarb., (1957) und CANNON, LONGMIRE und KATTUS (1959) die Endarteriektomie der Kranzarterien durchgeführt.
Nach einer Endarteriektomie besteht aber die große Tendenz zu Restenosierung und Thrombosierung der Abgänge der kleinen Äste, deren Intima abgerissen wird.
SAWYER u. Mitarb., (1967) haben die Gasendarteriektomie mit Injektion von Kohlensäure in die Arterienwand eingeführt. Die Endarteriektomie wird aber in der letzten Zeit nur als Supplement zu den Bypass-Grafts in der Peripherie der rechten Koronararterie gebraucht.

Lokalisierte kurze Stenosen oder Okklusionen können durch eine lokale vorsichtige Endarteriektomie beseitigt und durch Erweiterung der Arterie kann die Restenosierung mit einem Patchgraft verhindert weden.
Die Clevelandgruppe mit EFFLER u.Mitarb. (EFFLER u. Mitarb., 1965, 1967; FAVALORO 197o) modifizierte die Technik und hat statt des Venenpatches Perikard verwendet.

4) Operation durch venösen Bypass

Da die Arteriosklerose vor allem proximal in den Koronararteien lokalisiert ist, hat man versucht, diese Segmente zu überbrücken.
MURRAY u. Mitarb. (1954) legten experimentell Anastomosen zwischen der Arteria mammaria interna und dem RIVA an, ebenso GOETZ u. Mitarb. (1961). 1967 berichtete KOLESSOV über die ersten 6 erfolgreichen Operationen.
SAUVAGE u. Mitarb. (1963) verwendeten experimentell für einen aortokoronaren Bypass ein feines Venentransplantat. Die ersten experimentellen Versuche mit autologen Venentransplantaten gehen allerdings bereits auf das Jahr 19o5 (CARREL u. GUTHRIE) zurück, klinisch hat schon LEXER 1913 von erfolgreicher Resektion von Arterienaneurysmen mit Überbrückung durch Veneninterponate berichtet. Dieselbe Technik wurde mit gutem Erfolg während des ersten Weltkrieges verwendet (WEGLOWSKI, 1925). Insbesondere die guten Operationserfolge mit langen Femoro-Popliteal-Venengrafts bei arteriosklerotischem Verschluß der Arteria femoralis superficialis (DARLING u. Mitarb. 1962, 1967) dürften die Anwendung freier autologer Venentransplantate in der Koronarchirurgie beeinflußt haben. Klinisch sind einzelne aortokoronare Venen-Bypass-Operationen 1965 (DE BAKEY , 1972) und 1967 ausgeführt worden (KAHN, 1971).

Seit EFFLER, FAVOLORO u. Mitarb. über größere erfolgreiche Serien von aortokoronaren Vena-saphena-Bypass-Operationen rapportierten (FAVOLORO, 197o; EFFLER u. Mitarb., 1971), wird diese Operation routinemäßig durchgeführt. Bisher wurden über 3oo ooo solcher Operationen durchgeführt(McINTOSH, 1978), wobei die Operationsletalität mit zunehmender Erfahrung und Verbesserung der Indikationsstellung in gewissen Serien auf o,5 bis 1% gesenkt werden konnte. Ziel der direkten Revaskularisation ist nicht nur die Linderung anginöser Beschwerden, sondern vornehmlich die Erhaltung des durch Ischämie beeinträchtigten und gefährdeten Myokards, d.h. letztlich Infarktprophylaxe.
Da sich die Grundkrankheit chirurgisch aber nicht beeinflussen läßt, bleibt die operative Therapie nach dem jetzigen Kenntnisstand allenfalls eine Palliativmaßnahme.

HISTORISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ENTWICKLUNG DER ANTIKOAGULANTIEN

1) Intravenöse Antikoagulantien

W.G. LEVINE (197o) beschreibt die Entdeckung des Heparins als ein Nebenprodukt der Forschung, die auf die Entdeckung neuer P r o koagulantien - Faktoren, die die Blutgerinnung fördern - abzielte und nicht als ein Ergebnis der Suche nach A n t i-koagulantien.

1916 bereits übernahm McLEAN die Aufgabe , aus verschiedenen Geweben thromboplastische Substanzen zu extrahieren. Er machte die überraschende Entdeckung, daß einige dieser Extrakte nicht nur thromboplastische, sondern auch eine starke blutgerinnungshemmende Aktivität enthielten.

HOWELL und HOLT (1918) beschrieben die Charakteristik dieses Antikoagulans detailiert und nannten es Heparin, um dessen reichliches Vorkommen in der Leber anzuzeigen.

Die therapeutischen Möglichkeiten eines solchen Wirkstoffes wurden bald geschätzt, aber die ersten relativ einfachen Präparate verursachten anaphylaktische Reaktionen bei parenteraler Zufuhr.

In Kanada zeigten BEST et. al., daß Heparin sich in verschiedenen Geweben finden läßt, in den Lungen jedoch in größter Konzentration.

Die Kanadier verbesserten die Methoden der Heparin-extraktion und dessen Reinheitsgrad (CHARLES u. SCOTT, 1933; MURRAY et al., 1937). Innerhalb weniger Jahre hatten CHARLES und SCOTT (1936) das Heparin ausreichend rein präpariert, um es am Menschen anzuwenden.

Die ersten klinischen Versuche zur Thromboseprophylaxe fanden 1937 statt, (CRAFOORD , 1937), in jener Zeit wurde Heparin als Glucosamin-N-Schwefelsäure identifiziert (JORPES und BERGSTRÖM, 1937).

2) Orale Antikoagulantien

Die Geschichte der oralen Antikoagulantien geht in die frühen zwanziger Jahre zurück, als SCHOFIELD (1922, 1924) die " sweet clover disease " beschrieb, die das Vieh in North Dacota und Alberta befallen hatte. Diese Krankheit war durch eine heftige Blutungsneigung charakterisiert, die, wie SCHOFIELD zeigte, dadurch hervorgerufen wurde, daß das Vieh mit mangelhaft getrocknetem Klee gefüttert wurde, der eine toxische Substanz enthielt, die den normalen Blutgerinnungsmechanismus beeinträchtigte.

RODERICK (1929, 1931) schrieb diesen Gerinnungsdefekt einem Mangel an Prothrombin zu. Der toxische Wirkstoff war seiner Meinung nach möglicherweise ein Zerfallsprodukt des Cumarins.

1934 gelang es LINK und CAMPBELL, den Wirkstoff aus dem faulenden Klee zu isolieren, zu identifizieren und synthetisch herzustellen, (3,3'-Methylen-Bis-/ 4-Hydroxy-cumarin) (LINK, 1943-1944).

Zunächst wurde er Dicumarin, später Dicumarol genannt. Die offizielle U.S.P.-bezeichnung ist Bishydroxycumarin.

Eng verknüpft mit diesem frühen Forschungserfolg war die Entwicklung einer quantitativen Methode zur Bestimmung des Prothrombins durch QUICK.

Die Prothrombinzeit entwickelte sich zu einer nützlichen Kontrollmethode bei der Antikoagulantientherapie (QUICK, 1959).

Es wurde bewiesen, daß verlängerte Prothrombinzeiten bei Virushepatitis, Vitamin K-Mangel und " sweet clover disease " auftreten. In allen drei Fällen nahm man an, daß der Defekt auf eine erniedrigte Prothrombinkonzentration im Blut zurückzuführen war.

Heute jedoch weiß man, daß ebenso andere Faktoren sowohl im QUICK-Test als auch in der Wirkung der Cumarine eine Rolle spielen.

Es wurde gezeigt, daß das Füttern von faulem Klee keinen bleibenden Schaden verursacht, daß sich die Prothrombinzeit langsam normalisierte, wenn dieses Futter abgesetzt wurde.
In den frühen vierziger Jahren erfolgten die ersten klinischen Versuche mit Bishydroxycumarin (BINGHAM et al., 1941; BUTT et al., 1941; MEYER et al., 1942; PRANDONI und WRIGHT, 1942).
Bald folgte eine Fülle von Publikationen über die klinische Anwendung dieser chemischen Verbindung als Antikoagulans in der internistischen und chirurgischen Praxis.
Während der letzten 3o Jahre wurden Hunderte von chemisch verwandten Verbindungen untersucht, jedoch sind nur einige wenige heutzutage im Gebrauch. Diese unterscheiden sich hauptsächlich durch Einsetzen der Wirkung, die Wirkungsdauer und die Nebenwirkungen.
GENTON (1979) berichtet, daß für viele Medikamente durch in-vitro-Tests bewiesen wurde, daß sie die Reaktionsfähigkeit der Plättchen beeinflussen.
Zu den Medikamenten, die eine Reihe von Plättchenfunktionstörungen korrigieren können, gehören Clofibrat, Acetylsalicylsäure, Dipyridamol allein oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure sowie Sulfinpyrazon.
Diese Präparate haben eine schwache Wirkung auf die Plättchenaggregation außer Acetylsalicylsäure, die die Freisetzungsreaktion der Plättchen stark hemmt.
Alle drei Studien mit Acetylsalicylsäure bei Koronarkrankheit deckten interessante und eindrückliche Tendenzen auf, die dafür sprechen, daß Acetylsalicylsäure bei Koronarpatienten möglicherweise die Mortalität und die Häufigkeit von Zweitinfarkten herabsetzt. Dies kam besonders in einer Studie zum Ausdruck, bei der die Behandlung innerhalb einiger Wochen nach dem Infarkt eingeleitet wurde.

CHEMIE UND WIRKUNGSWEISE DER ANTIKOAGULANTIEN

HEPARIN

ist ein wasserlösliches Polysaccharid. Das therapeutisch verwendete α-Heparin setzt sich aus Glucosamin-N-Schwefelsäure und Schwefelsäure-Estern der Glucuronsäure zusammen, diese sind glykosidisch miteinander verknüpft.

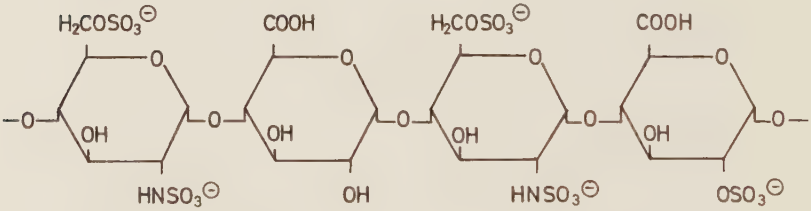

Abb. 1

Wahrscheinliche Struktur einer Tetrasaccharid-Kette des α-Heparins (FORTH und RUMMEL 1977).

Den Wirkungsmechanismus des Heparins auf das Blutgerinnungssystem stellt man sich folgendermaßen vor: Das vielfach elektronegativ geladene Heparin hat die Fähigkeit, mit Proteinen Verbindungen einzugehen. So lassen sich in-vitro eine ganze Reihe von Gerinnungsfaktoren, Proteohormonen und Enzymen hemmen. Unter therapeutischen Bedingungen im Organismus wirkt Heparin gewissermaßen als prosthetische Gruppe d.h. nur in Verbindung mit einem bestimmten Plasmaprotein, dem Antithrombin II/III. In dieser Verbindung inak-

tiviert Heparin vor allem Thrombin. Neuerdings wird der Hemmung des aktivierten Faktors X bzw. Xa besondere Aufmerksamkeit geschenkt; sie liegt wahrscheinlich der schon länger bekannten Antithromboplastinwirkung des Heparins zugrunde. Es gibt Hinweise darauf, daß Heparin auch die Wirkung der Faktoren IX, X, XI und XII beeinträchtigt (FORTH und RUMMEL 1977).

ANTIKOAGULANTIEN VOM CUMARIN-TYP

Cumarin

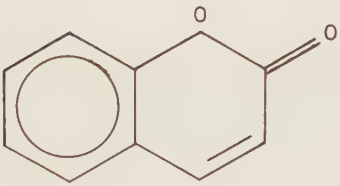

Abb. 2

Dicumarol / Bishydroxycumarin /

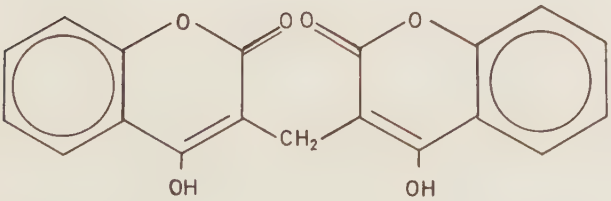

Abb. 3

Phenprocoumon (Marcumar^{R})

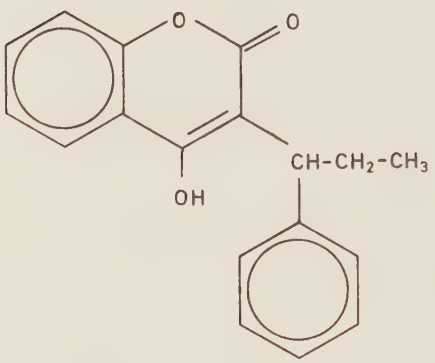

Abb. 4

Die Ähnlichkeit zwischen den Dicumarolderivaten und Vitamin K ist groß bezüglich der chemischen Struktur. Hieraus leitet sich der Wirkungsmechanismus ab:
Dicumarolderivate wirken durch kompetetive Verdrängung des Vitamin K; die Synthese der Faktoren II, VII, IX und X wird gehemmt, an ihrer Stelle entstehen Faktoren, die Glutaminsäure an Stelle von γ-Carboxyglutaminsäure enthalten und die daher keine Bindung mehr mit Ca^{++} eingehen können.
(WELLHÖNER, 1976)

INDIKATION ZUR ANTIKOAGULANTIENTHERAPIE

Die während des chirurgischen Eingriffs entstehende Stagnation des Blutes in der Peripherie und in den parenchymatösen Organen, die mehr oder minder ausgeprägte Azidose infolge der Hypoxie und die Hyperkoagulabilität führen zu Mikrozirkulationsstörungen. Die so entstehenden Mikro- und Makrothrombosen stellen den Grund dar, warum die Notwendigkeit einer postoperativen Thromboseprophylaxe unbestritten ist.
Wie KRASEMANN (1975) berichtet, werden für die kurzdauernde Prophylaxe Heparinpräparate (Calciparin) verwendet, da sie eine kurze Halbwertzeit haben.
Bei der Langzeitantikoagulantientherapie werden Cumarine oral verabreicht. Da die Wirkung des Cumarins später anflutet, muß bei der Umstellung von der Heparin- auf Cumarin-Prophylaxe zusätzlich zwei bis drei Tage lang Heparin gegeben werden. Das Ziel ist eine Einstellung des Quick-Wertes um 15-25%.
Überlegungen, ob eine Antikoagulation durchgeführt werden soll oder nicht, werden in der Chirurgie der Arterien deshalb weniger wegen der Gefahr venöser Thrombosen und von diesen ausgehenden Lungenembolien angestellt als vielmehr wegen der Gefahr akuter intra- und postoperativer thrombotischer Verschlüsse im operierten Gefäßgebiet sowie wegen der Möglichkeit später auftretender Okklusionen in der gleichen oder in anderen Gefäßregionen.
Diese Gefahren sind besonders groß, da es sich ja in den allermeisten Fällen um arterielle Stenosen und Verschlüsse handelt, welche Folge einer Arteriosklerose oder einer Endangiitis obliterans, also einer Systemkrankheit, sind. Der Gefäßchirurg

kann nur die hämodynamisch wirksame lokale Stenose und den lokalisierten Arterienverschluß durch eine Desobliteration beseitigen bzw. durch einen auto- oder alloplastischen Bypass umgehen. Die Grundkrankheit und die durch sie bedingten Risiken neuer Obliterationen können operativ nicht beseitigt weden (KRASEMANN 1975).

Möglichkeiten der Thrombolyse in der Chirurgie:

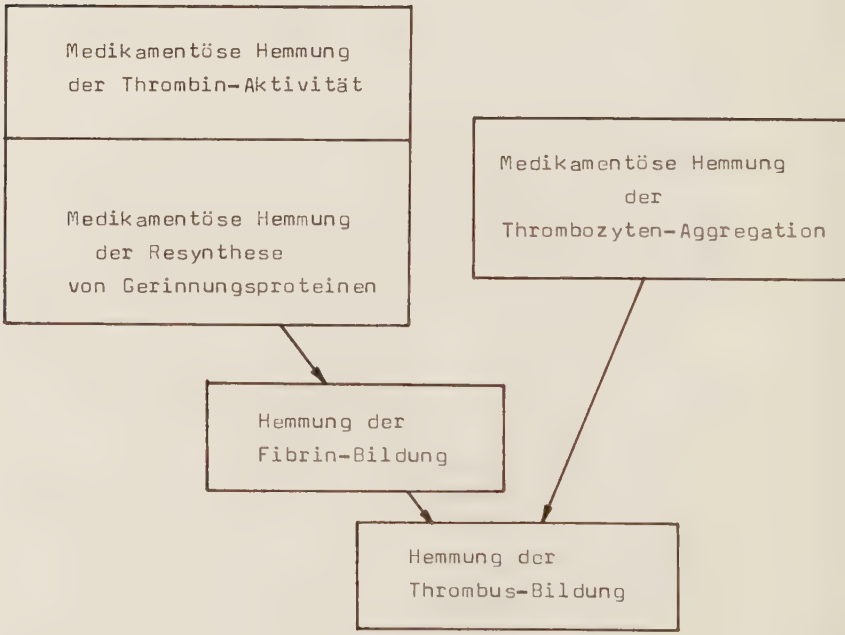

Abb. 5

Schema der Antikoagulantien-Therapie (nach KRASEMANN 1975)

KONTROLLMETHODE DER ANTIKOAGULANTIENTHERAPIE

Wie bereits schon erwähnt, hemmt Marcumar^{R} die Synthese der Faktoren II, VII, IX und X.
Mit dem Quick-Test wird die Thromboplastinzeit bestimmt, d.h. die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung. Diese Zeit ist ein Maß für die Aktivität der Faktoren I, II, V, VII und X im untersuchten Plasma. (RICK, 1977)
Dies erläutert, warum der Quick-Test die geeignete Methode der Kontrolle der Blutgerinnung bei Marcumar^{R}-Therapie ist.
Der Quick-Wert wird in Prozenten ausgedrückt, mit Hilfe einer Bezugskurve, die mit verdünntem Plasma vom Gesunden aufgestellt wurde, die zur Umrechnung der gemessenen Zeit in Prozent der normalen Aktivität dient.
Der Normbereich liegt zwischen 7o-1oo%.

MATERIAL UND METHODIK

Es ist Ziel dieser Untersuchung, über die Komplikationen der Langzeitantikoagulantientherapie nach Bypassoperationen am eigenen Krankengut zu berichten.
Aus diesem Grund haben wir 8o Patienten aus dem Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen nachuntersucht.
Diese Patienten litten an koronarer Herzkrankheit und wurden in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen bypass-operiert.
Die von uns erstellten Fragebögen, die von den Patienten beantwortet wurden, enthielten die aus der Literatur als wichtig erarbeiteten Parameter.
Die folgenden 11 Parameter wurden bei jedem Patient erfragt und in der Studie verwendet:

1) Alter
2) Geschlecht
3) Art der Bypassoperation
4) Postoperative Letalität
5) Art der blutgerinnungshemmenden Medikamente nach Bypassoperation
6) Dauer der Medikation
7) Zeitlicher Abstand der Quick-Wert-Kontrollen
8) Durchschnittlicher Quick-Wert
9) Aufgetretene Komplikationen nach der Operation durch die blutgerinnungshemmende Medikation
1o) Art der aufgetretenen postoperativen Komplikationen
11) Auftreten von erneuten Herzbeschwerden nach der Operation

Abb. 6

Medizinische Klinik
Abt. Innere Medizin III
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. K. Kemkes

Die Fragen wurden zu Kurzformulierungen, und Sie brauchen lediglich nur eine Antwort anzukreuzen bzw. ausfüllen!

1. Welches Medikament zur Blutgerinnungshemmung wurde Ihnen nach der Operation auf Dauer verordnet?

__ Marcumar __ Quick-Pico __ Falithrom
__ Sintrom __ [illegible] __ Kumadrin
__ Azetanilin genommen

2. Wann Sie Marcumar zum letzten Mal eingenommen haben.

3. In welchen Abständen wurde der Quick-Wert kontrolliert?

__ Abstände länger als 14 Tage
__ [illegible]
__ [illegible]

4. Wie hoch war der Quick-Wert durchschnittlich eingestellt?

__ [illegible]
__ [illegible]
__ [illegible]

5. Sind bei Ihnen seit dem Zeitpunkt der Operation Komplikationen durch diese blutgerinnungshemmende Medikation eingetreten?

__ Thrombosen
__ Embolien
__ Blutungen
__ erneute Infarkte
__ keine Komplikationen

6. Wenn Komplikationen eingetreten sind, nennen Sie bitte einige Stichworte zu Art und Ablauf der Komplikation:

7. Sind bei Ihnen nach der Operation wieder Angina pectoris Beschwerden aufgetreten?

__ Ja, wie vor der Operation
__ Ja, [illegible]
__ Nein, seit der Operation keine Beschwerden

8. Wurde bei Ihnen nach der Operation eine erneute Herzkatheteruntersuchung durchgeführt?

__ Ja
__ Nein

[illegible] für Ihre Mitarbeit.

EIGENE ERGEBNISSE:

Altersverteilung

Abb. 7

Die Altersverteilung läßt erkennen, daß am häufigsten eine aortokoronare Bypassoperation bei Patienten im Alter von 5o bis 6o Jahren durchgeführt wurde.
Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 52,9 Jahre.

Geshlechtsverteilung

Durch arteriosklerotische Veränderungen der Koronararterien ist das männliche Geschlecht viel häufiger betroffen als das weibliche.

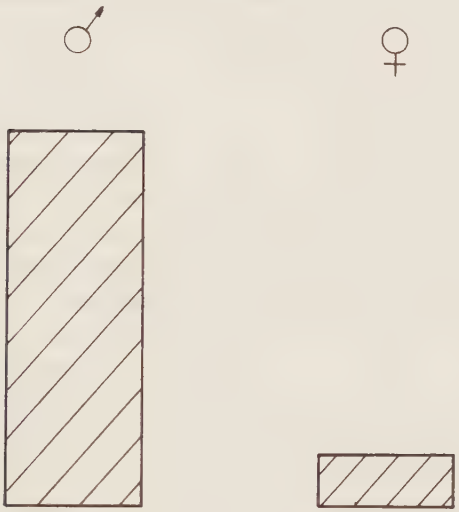

Abb. 8

Unsere Untersuchungen haben diese Tatsache auch bestätigt, da von unseren 8o bypassoperierten Patienten 7o männlich und nur 1o weiblich waren.

Art der durchgeführten Bypassoperation

Die Operationsindikation wurde bei uns in Abhängigkeit von der Symptomatik gestellt:
Bei proximaler Stenosierung von grösser als 5o % im Bereich der 3 grossen Koronararterien und ausreichender Weite des poststenotischen Gefässabschnittes.
Als besonders dringlich sahen wir die Indikation bei zusätzlicher Gefährdung der Kollateralversorgung an.
Bei unseren Patienten wurden einfach- bis fünffach-Bypassoperationen vorgenommen.

Tab. 1

Art der Bypassoperation	Anzahl der Patienten
EINFACH	32
ZWEIFACH	21
DREIFACH	16
VIERFACH	3
FÜNFFACH	1

Die Antikoagulantientherapie wurde unabhängig von der Anzahl der angelegten Grafts eingeleitet.

Postoperative Letalität

Von der aus dem Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen untersuchten 80 Patienten, die einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen wurden, verstarben sieben Patienten.
Von dem Verstorbenen sind fünf männlichen, zwei weiblichen Geschlechtes.
Zwei Patienten verstarben infolge von Operationskomplikationen frühpostoperativ.
Zwei Patienten, bei denen ausser der aortokoronaren Bypassoperation eine linksventrikuläre Aneurysma-Resektion durchgeführt wurde, verstarben an den Komplikationen der Aneurysma-Resektion.
Bei einem Patienten wurde gleichzeitig zur aortokoronaren Bypassoperation ein Aortenklappenersatz durchgeführt. Dieser Patient war an Phäochromocytom erkrankt und verstarb an dem, während einer hypertonen Krise auftretenden apoplektischen Insult im cerebralen Coma.
Nach unseren Untersuchungen trat der Tod bei zwei Patienten nach fünf Wochen bzw. drei Monaten ein, wobei es nicht möglich war die genaue Todesursache festzustellen.
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Frühletalität infolge der aortokoronaren Bypassoperation bei den von uns untersuchten Patienten 2,5% betrug.

Art der blutgerinnungshemmenden Medikamente nach der Bypassoperation

Bei den von uns untersuchten Patienten wurden zur Langzeitantikoagulantientherapie einzeln oder in Kombination folgende Medikamente verordnet:

Phenprocoumon (Marcumar^{R})
Dipyridamol (Persantin^{R})
Acetylsalicylsäure (Colfarit^{R})
Acetylsalicylsäure + Dipyridamol (Asasantin^{R})
Acenocoumarol (Sintrom^{R})

Tab. 2

Medikament	Anzahl der Patienten
Marcumar^{R}	61
Marcumar^{R} + Persantin^{R}	6
Asasantin^{R}	3
Sintrom^{R}	1
Colfarit^{R}	1
Colfarit^{R} + Persantin^{R}	1

Wie die von uns erstellte Tabelle zeigt, wurden am häufigsten Marcumar^{R}, dann Marcumar^{R} und Persantin^{R} in Kombination verordnet.

Dauer der blutgerinnungshemmenden Medikation nach aortokoronarer Bypassoperation

Tab. 3

Dauer der Medikation	Anzahl der Patienten
kontinuierlich	6o
6 Monate lang	3
12 Monate lang	8
24 Monate lang	2

Unsere Untersuchungen ergaben, daß 82% der Patienten regelmäßig blutgerinnungshemmende Medikamente seit der Bypassoperation nehmen.

Zeitlicher Abstand der Quick-Wert-Kontrollen

Im Vordergrund der gefährlichen Nebenwirkungen der Antikoagulantientherapie stehen die Hämorrhagien. Aus diesem Grund ist bei Patienten, die regelmäßig blutgerinnungshemmende Medikamente einnehmen die genaue Überwachung des Quick-Wertes von besonderer Bedeutung.

Abstand zwischen den Quick-Wert-Kontrollen	Anzahl der Patienten
Tab. 4	
8 Tage	14
14 Tage	38
länger	16

Die obige Tabelle zeigt, daß 55,9% der Bypass-Patienten in 14-tägigen Abständen kontrolliert werden, bei 23,5% ist der Abstand länger als 14 Tage, bei 2o,6% beträgt das Intervall nur 8 Tage.
Die Kriterien,nach denen die Kontrollabstände festgelegt werden, sind individuell verschieden.
Es konnte beobachtet werden, daß diejenigen Patienten, die wöchentlich zur Kontrolle gingen entweder einen niedrigen (zwischen 15%-25%), oder einen höheren, wie in einem Fall (über 35%) Quick-Wert hatten.

Durchschnittliche Quick-Werte

Bei unseren Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation,lag der Quick-Wert zwischen 15%-35%, nur in einem Fall über 35%.

Quick-Wert	Anzahl der Patienten
Tab. 5	
zwischen 15%-25%	37
zwischen 25%-35%	3o
Über 35%	1

Art der aufgetretenen postoperativen Komplikationen

Art der postoperativen Komplikationen	Anzahl der Patienten
Tab. 6	
Thrombosen	1
Embolien	4
Schleimhautblutungen	11
Myokardinfarkte	1

Bei unseren Untersuchungen zeigte sich, daß alle in der Tabelle aufgeführten postoperativen Komplikationen, nur mit einer Ausnahme, bei der Antikoagulantientherapie mit Marcumar^{R}, auftraten.
Die Patienten, die Komplikationen angaben, haben wir zu einer Nachuntersuchung einbestellt.
Zwei von unseren Patienten erlitten postoperativ einen apoplektischen Insult, sind rechtsseitig gelähmt und haben eine motorische und sensorische Aphasie.
Bei den Patienten, die Blutungen angaben, hat sich herausgestellt, daß es sich um leichtere Nasen- und Zahnfleischblutungen sowie um Blut im Urin handelte.
76,7% der Patienten gaben keine postoperativen Komplikationen an.

Auftreten von erneuten Herzbeschwerden nach der Operation

Bei 13,7% der Patienten traten nach der Operation erneut pectanginöse Herzbeschwerden auf.
46,6% der Patienten gaben uncharakteristische " Dyskardien " an.
Beschwerdefrei sind 39,7% der Bypassoperierten.

Art der postoperativen Herzbeschwerden	Anzahl der Patienten
Typische reproduzierbare Angina pectoris	1o
Uncharakteristische " Dyskardien "	34
Keine	29

Zusammenfassend können wir feststellen, dass bei 86,3% unserer Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation eine Besserung eintrat.

ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem die klinischen Beobachtungen ergaben, dass die Arteriosklerose der Koronargefäße die häufigste Krankheit der zivilisierten Welt ist und die Zahl der aortokoronaren Bypassoperationen von Jahr zu Jahr zunimmt, haben wir in dieser Studie die Komplikationen der Langzeitantikoagulantientherapie nach aortokoronarer Bypassoperation untersucht.
Aus dem Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen haben wir 80 Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation nachuntersucht.
Diese Patienten wurden zwischen 1975 und 1976 operiert.In dem Zusammenhang erschien es uns wichtig, eine kurze historische Übersicht über die Bypass-Chirurgie sowie über die Entwicklung der Antikoagulantien zu geben sowie die Wirkungsweise dieser Antikoagulantien zu erläutern.
Unsere Untersuchungen ergaben, daß Bypassoperationen am häufigsten zwischen dem 5o und 6o Lebensjahr durchgeführt werden, sowie männliche Patienten häufiger als wibliche betroffen sind.
Weiterhin untersuchten wir den Schweregrad der Bypassoperationen. Bei unseren Patienten wurden eifach-bis fünffach Bypassoperationen vorgenommen.
Die postoperative Frühletalität betrug 2,5%.
Im Rahmen der postoperativen Langzeitantikoagulation wurde Marcumar^{R} am häufigsten - 83,5% der Fälle - verordnet. Gleichzeitig konnten wir beobachten, daß die von den Patienten angegebenen postoperativen Komplikationen - mit einer Ausnahme - im Zusammenhang mit der Marcumar^{R}-Therapie auftraten.
Zum Schluß konnten wir feststellen, daß 39,7% aortokoronaren Bypassoperierten beschwerdefrei sind, wobei eine Nachangiographie zur Kontrolle der Durchgängigkeit der angelegten Bypässe nur in den wenigsten Fällen durchgeführt wurde.

DISKUSSION

Seit Einführung der oral applizierbaren Antikoagulantien wurde nach Anwendungsmöglichkeiten auch auf dem kardiologischen Sektor gesucht. So wurde die Verwendung von Cumarinderivaten bei nachgewiesener koronarer Herzerkrankung oder auch bei nur bestehendem Verdacht auf eine Koronarsklerose genauso breit propagiert wie auch zur Langzeitmedikation nach stattgehabtem Myokardinfarkt. (LEICKERT, 1978)
Ende der 60er Jahre wurde die Methodik der aortokoronaren Bypassoperation auch in Deutschland eingeführt. Gleichzeitig sah man hier eine neue Einsatzmöglichkeit für die Antikoagulantientherapie. Eine Fülle von experimentellen Arbeiten wies auf den generellen Wert der Antikoagulation bei Gefäßtransplantaten hin (LASCH 1977), aber schon früh wurden Stimmen gegen die generelle Anwendung und gegen den prophylaktischen Wert dieser Medikation nach Bypassoperation laut. (GENTON, 1979)
Hierbei handelt es sich vorwiegend um epidemiologische Arbeiten, die auf eine gleich große Häufigkeit von Gefäßthrombosen mit oder ohne Antikoagulation hinweisen. (LASCH 1977)
Diese Arbeit sollte am Krankengut der Tübinger Herzchirurgie und der Kardiologischen Abteilung prüfen, ob sich anhand des vorliegenden Krankengutes und der wenigen faßbaren Parameter überhaupt generelle Aussagen treffen lassen, die letzlich zu einer gut abgesicherten Therapieempfehlung führen können.
Von 1975 bis einschließlich 1978 wurden 80 Patienten aus dem Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen. Diese Patienten wurden mit einem Fragebogen angeschrieben, der die nach den üblichen Komplikationen der

Antikoagulantientherapie als wichtig erachteten Fragen enthielt.
Im Rahmen einer solchen retrospektiven Studie lassen sich zwar viele Beschwerden postoperativ nicht eindeutig werten, da der präoperative Status des Patienten nur selten klar aus den Akten hervorging, jedoch können im Falle von schwerwiegenden Komplikationen doch absolute Zahlgrößen aufgestellt werden.
Der von uns entworfene und zu dieser Arbeit verwendete Fragebogen ist auf S. 17 abgebildet.
Das Durchschnittsalter der erfassten Patientengruppe lag in unserer Untersuchung bei 52,9 Jahren, was etwa mit der in der Literatur berichteten größten Häufung übereinstimmt. (McINTOSH,JORGE,GARCIA 1978)
Auch die Geschlechtsverteilung lag wie üblich bei 7:1, wobei die Frauen lediglich im höheren Lebensalter betroffen waren sowie häufiger einen Hypertonus und Stoffwechselkrankheiten aufwiesen, während bei den Patienten männlichen Geschlechtes in der Mehrzahl ein Nikotinabusus der wichtigste Risikoindikator war.
In mehr als einem Drittel der Fälle wurde eine Einfachbypassoperation durchgeführt, zwei-und dreifache Revaskularisationen wurden jeweils nur etwa halb so oft angelegt. Nur in Einzelfällen wurde eine Mehrfachrevaskularisation für sinnvoll erachtet.
Das operative Vorgehen befindet sich ebenfalls in guter Übereinstimmung mit den Literaturberichten, wobei man in jüngerer Zeit mehr und mehr von den ausgesprochenen Vielfachrevaskularisationen abgekommen ist. (McINTOSH,JORGE,GARCIA 1978)
Die postoperative Frühletalität betrug bei den von uns untersuchten Patienten 2,5%.

Die postoperative Antikoagulation wurde hier ganz überwiegend mit Phenprocoumon oder chemisch fast identischen Acenocoumarol durchgeführt. In letzter Zeit hat sich auch die Anwendung von Dipyridamol oder Acetylsalicylsäure sowie die Kombination aus beidem durchgesetzt. Mehr als drei Viertel der Patienten erhielten jedoch Cumarinderivate, die übrigen Präparate wurden nur in Einzellfällen angesetzt und haben sich erst in allerneuester Zeit nach Erstellung dieser Studie etwas mehr durchgesetzt.
Diese Handhabung entspricht ebenfalls den bisherigen Literaturmitteilungen.
Die Dauer der gerinnungshemmenden Medikation schwankte in unserem Untersuchungsgut erheblich. Während die vor einer längeren Zeitspanne operierten Patienten alle noch unter einer Dauerantikoagulation standen, wurde in neuerer Zeit dazu übergegangen, die Patienten nur noch für einen begrenzten Zeitraum nach Operation unter gerinnungshemmende Medikation zu setzen. So wurde bei 8 Patienten die Gerinnungsprophylaxe für 12 Monate, bei 3 Patienten nur noch für 6 Monate durchgeführt. Neuere Literaturmitteilungen empfehlen generell eine Antikoagulation über nur mehr sechs Monate.(LEIKERT, 1978)
Auch an unserer Klinik wird die Einführung der befristeten Antikoagulation diskutiert.
Es ist nicht genau gesichert, welche Kontrollintervalle zur Blutgerinnung unter Antikoagulantientherapie sinnvoll und ausreichend sind. Bei ambulanten Patienten haben sich jedoch Abstände von etwa ein bis zwei Wochen als gut praktikabel und nicht zu belastend für Methode und Patient erwiesen. In unserem Patientengut wurden die meisten Probanden, etwa 5o%, in 14-tägigen Abständen vom Hausarzt auf das Gerinnungspotential hin untersucht.
Ein Sechstel der Patienten wurde sogar in wöchentlichen Abständen kontrolliert, aber etwa der gleiche Patienten-

anteil wies längere Kontrollintervalle auf, die nach bisheriger Meinung eine exakte Gerinnungseinstellung nicht mehr zulassen (länger als 14 Tage).
Nach Gerinnungsphysiologischen Untersuchungen sind Quick-Werte zwischen 15 und 25 % als ausreichend gerinnungshemmend anzusehen (LASCH 1977).
Auf diese Werte waren nach unserer Studie 37 von 8o Patienten, also fast fie Hälfte, auf Dauer eingestellt. Ein sehr hoher Prozentsatz, nämlich 3o Patienten, zeigte eine dauernde Einstellung zwischen 25 und 35 % und ist damit nach unserer Meinung nicht wirksam gerinnungshemmend eingestellt. Die unten aufgeführten Komplikationen waren in dieser Gruppe nicht häufiger als in der " wirksam " eingestellten Gruppe, was uns als wesentliche Aussage erscheint.
Thrombosen und Embolien wurden bei " wirksam " eingestellten Quick-Werten registriert. Wir sahen bei 17 Patienten Komplikationen, die mit der Langzeitantikoagulation in Verbindung gebracht werden mußten. Sehr wichtig erscheint die Aussage, daß bei niedrigem Quick-Wert immer leichter beherrschbaren komplikationsarmen Zwischenfälle, meist Schleimhautblutungen, auftraten, während die folgenschweren embolischen Komplikationen mit Insulten und Paresen unter " wirksamer " Quickwerteinstellung zu verzeichnen waren (5 Fälle).
Die erneut nach der Bypassoperation aufgetretenen pektanginösen Beschwerden können nicht zwangsweise mit einem Bypassverschluß in Verbindung gebracht werden, sondern müssen wahrscheinlich wie auch pathologisch-anatomische Untersuchungen an Bypassmaterial gezeigt haben (STOLTE, 1976), eher auf mechanische Ursachen, wie Abknickung oder andere Alterationen an den Bypass-Anastomosen zurückgefürt werden.
Die uncharakteristischen thorakalen Beschwerden, die von fast der Hälfte der Patienten angegeben wurden, haben wir eher auf Folgen der Thorakotomie mit Verschwartungen und Schmerzen im Bereich der Sternotomie

und der intraoperativ aufgespreizten Costo-vertebralgelenke zurückgeführt.
Insgesamt erscheint uns trotz unseres relativ bescheidenen Zahlenmaterials Skepsis gegenüber der Wirksamkeit der Antikoagulantientherapie gerechtfertigt. Der einzige erhoffte Nutzen, nämlich die Verhütung eines Bypassverschlusses, kann von der Dauerantikoagulation nicht sicher erwartet werden - andererseits muß in einem zu beachtenden Prozentsatz mit teilweise schwerwiegenden Komplikationen der Antikoagulation gerechnet werden, die mit großer Wahrscheinlichkeit nicht auf andere Verursachung zurückgeführt werden können.
So konnte es zunächst nur Sinn dieser Arbeit sein die Skepsis gegenüber der untersuchten Therapieform zu nähren. Genauere Aufschlüsse können jedoch erst von einer p r o s p e k t i v e n Studie an größeren Patientengut erwartet werden.

- - - - - - - - - - - - -

LITERATURVERZEICHNIS

1) ALEXANDER, K., BÜHL, V., HOLSTEIN, D., POLIWODA, H., WAGNER, H. H.
Fibrinolytische Therapie des chronischen Arterienverschlusses. Med. Klin. 63. (1968) 2o67

2) BAILEY, C.P., MAY, A., LEMMON, W.M.
Survival after coronary endarterectomy in man. J. Amer. med. Ass. 164, 641 (1957)

3) EFFLER, D.B.
Myocardial revascularisation - direct or indirect? J. thorac. cardiovasc. Surg. 61, Nr. 3 (1971)

4) FAVALORO, R.G.
Surgical treatment of coronary arteriosclerosis Baltimore: Williams & Wilkins (197o)

5) FORTH, W., RUMMEL, W.
Antikoagulantien und Fibrinolytika Pharmakotherapeutische Beeinflussung der Blutgerinnung. In: Forth W., Henschler D und Rummel W: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2.Aufl. Zürich: Bibliogr. Inst. (1977)

6) GENTON, E.
Blutplättchen-Tests und plättchenhemmende Therapie bei Koronarerkrankungen.

In: Abe T. und Sherry S.: Ein neuer Weg zur Eindämmung des Herztodes.
Bern: Verlag Hans Huber 1979

7) GROSS, R. Gerinnungshemmende und thrombolytische Behandlung.
In: Herberer, G., Rau, G., Löhr, H.H.: Aorta und große Arterien.
Berlin: Springer Verl. 1966

8) GROSS, R. Für und wider die Antikoagulantien - für und wider der Thrombolyse.
Internist 1o (1969) 1

9) HAGEMANN, G., BACHMANN, K., DITTRICH, H. Die Revaskularisation des Myokards bei koronarer Herzkrankheit.
Dtsch. med. Wschr. 38, 19o3 (1969)

1o) KRASEMANN, P.H. Möglichkeiten der Thrombolyse und der Antikoagulantien-Therapie in der Chirurgie.
In: Sunder P.-Plassmann P.: Durchblutungsstörungen, Grundlagen und Therapie.
2. Aufl. Stuttgart: Enke, 1975

11) LASCH H. G. Antikoagulantientherapie bei Herzinfarkt.
Med. Welt 28/15 7oo-7o3 (1977)

12) LEICKERT, K.H.
Der Nutzen von Cumarinderivaten bei der koronaren Herzkrankheit. Med. Welt 29/5 179-183 (1978)

13) LEVINE, W.G.
Anticoagulants
Heparin and Oral Anticoagulants
In: Goodman L.S. and Gilman A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics
Fourth Edition
New York: The Macmillan Company
197o

14) McINTOSH,H.D., JORGE, A., GARCIA, M.D.
The First Decade of Aortocoronary Bypass Grafting, 1967-1977. Circulation vol.57 4o5-423 (1978)

15) MEIER, W.E., SENNING, A.
Die chirurgische Behandlung der Koronarsklerose.
In: Derra E., und Bircks W.: Handbuch der Thoraxchirurgie, Ergänzungswerk Herzchirurgie II.
Stuttgart: Springer Verl. 1979

16) NEUHAS, G., LERCHE, D., SEKI, I.
Ergebnisse einer kontrollierten Verlaufsbeobachtung unter oraler Langzeitbehandlung mit Persantin. 2J Kreisl.-Forsch. 52. 164. (1963)

17) POLIWODA, H.
Die fibrinolytische Behandlung des akuten Herzinfarktes.
In: Sailer, S.: Aktuelle Probleme der Fibrinolyse-Behandlung.
Wiem: Hollinek, 1972

18) RICK, W. Klinische Chemie und Mikroskopie
5. Aufl.
Berlin: Springer Verl. 1977

19) SCHIMPF, K. Die Antikoagulantientherapie der arteriellen Verschlusskrankheit.
Dtsch. med. J. 11. (1967) 313

2o) STOLTE Pathologisch-Anatomische Untersuchungen an Aorto-koronaren Bypass-Venen
Witzstrock-Verl. 1977

21) THOMPSON, S.A., PLACHTA, A.V., Fourteen years experience with cardiopexy in the tractment of coronary artery disease.
J. thorac. Surg. 27, 64 (1964)

22) WALTER, H. Herzkrankheiten
In: Schettler,G.: Innere Medizin 4. Aufl.
Stuttgart: Thieme Verl. 1976

23) WELLHÖNER, H.H. Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie
2. Aufl.
Berlin: Springer Verl. 1976

DANKSAGUNG

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Professor Dr. K. KOCHSIEK für die Anregung zu dieser Arbeit und die Überlassung des Themas.
Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. H.EICHSTÄDT für ständigen fachkundigen Rat, die Anleitung in Detailfragen und für Überlassung von Literatur.
Weiterhin möchte ich Herrn Professor Hofmeister aus der Chirurgischen Klinik Tübingen danken, da auch seine Hilfe vom großer Wichtigkeit für die Erstellung diese Arbeit war.
Ferner danke ich den Angestellten der Medizinischen Klinik, insbesondere Frau Dr. Cornelissen.

LEBENSLAUF

Am 10. Mai 1951 wurde ich, Beate Csatlos, als Tochter von Laszlo und Anna Csatlos, geb. Gebhardt, in Budapest/Ungarn geboren.
Von 1957 bis 1965 besuchte ich die Grundschule und von 1965 bis 1969 das Humanistische Gymnasium in Budapest, das ich mit dem ungarischen Abitur 1969 abschloß.
1971 verließ ich mit meiner Familie Ungarn und siedelte in die Bundesrepublick Deutschland über.
Von 1972 bis 1973 besuchte ich das Wirsberg-Gymnasium in Würzburg, wo ich 1973 das deutsche Abitur erlangte.
Im Wintersemester 1973/74 begann ich mein Medizinstudium an der Eberhardt-Karls-Universität in Tübingen.
1977 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, 1978 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, 1981 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
In der Zwischenzeit begann ich mit meiner Promotionsarbeit.
Nach dem Praktischen Jahr im Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart bestand ich am 23.11.1982 den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und erlangte 1982 die Approbation als Arzt.